

## روماتیسم و عفونت‌های تحت بالینی مزمن فعال

(قسمت هشتم)

نقش روندهای عفونی و التهابی در ایجاد اتوایمیونیتی

(بخش اول)



دکتر محمدرضا صادقیان

متخصص بیماری‌های داخلی و روما تولوژیست

### Abstract:

On the bases of my clinical experiences, suppression of chronic active subclinical infectious processes in many patients with various kinds of rheumatic conditions have led to regressions of inflammatory processes.

Considering the body of recent evidence, that has appeared in immunology literature, in this article, I will discuss the role of infectious and inflammatory processes in induction of autoimmunity.

### چکیده:

براساس تجربیات شخصی، مشاهده می‌شود که در اغلب بیماران مبتلا به سندرم‌های روماتیسمی، درمان عفونت‌های تحت بالینی مزمن فعال به عنوان ریسک فاکتور اصلی همراه با تعدیل یا برطرف کردن سایر ریسک فاکتورها، موجب فروکش و اکشن‌های التهابی می‌گردد، لذا نمی‌توان نقش روندهای عفونی را در ایجاد واکنش‌های التهابی نادیده گرفت.

بر مبنای مطالبی که در این زمینه در مطبوعات ایمنونولوژی به چاپ رسیده‌اند، در این مقاله به نقش روندهای عفونی و التهابی در ایجاد اتوایمیونیتی می‌پردازم.

مقدمه:

نقش قطعاتی از مولکول های اجزای میکروب ها (Pathogen-driven molecules constituents bacterial) به ویژه میکروارگانسیم های فلور میکروبی طبیعی بدن در ایجاد واکنش های التهابی در بیماران مبتلا به سنلرم های روماتیسمی در مقالات قبلی مورد بحث قرار گرفته است که به طور خلاصه شامل موارد و مراحل زیر است:

**اول-** بیماران مبتلا به سنلرم های روماتیسمی سال ها و یا ماه ها قبل از بروز علائم مربوط به حالات روماتیسمی، غالباً به علت نقص هایی در دستگاه ایمنی دچار روندهای عفونی اغلب به صورت، تحت بالینی، متعدد، چندکانونی، چند میکروبی، عمدتاً مخاطی (به علت رشد بیش از حد یا رشد نابجای میکروارگانسیم های فلور میکروبی طبیعی آنها)، عود کننده و سمج (persistent) که از نظر کشت fastidious growth هستند می شوند.

**دوم-** در صورتیکه مقدار آگروتوکسین ها و آنلوتوکسین های تولید شده از این روندهای عفونی بیشتر از حد توانایی پالایش آنها توسط دستگاه ایمنی بدن باشند در بافت های مختلف بدن انباشته می شوند و باعث برقراری واکنش های التهابی می گردند. قاعدتاً این توکسین ها می توانند اثرات سوء خود را مستقیماً بر سایر بافت ها و دستگاه های بدن نیز اعمال نمایند.

موضوع:

از آنجائیکه از نظر پاتوژن سنلرم های روماتیسمی در رده بیماری های اتوایمیون قرار داده شده اند با توجه به نوشتارهای پزشکی، بجای آنکه موری به شرح و ترتیب زیر بر نقش روندهای عفونی و التهابی در ایجاد اتوایمیونیتی داشته باشیم و اینکه اتوانتی بادی ها در بیماران مبتلا به این سنلرم ها پاتوژنیک هستند یا پدیده هایی جانبی (epiphenomenon) را به بحثی دیگر موکول خواهیم کرد.

**الف-** ابوالعباس و همکاران در کتاب سلولار و ملکولار ایمونولوژی ۲۰۰۷ در مبحث پاتوژنیز اتوایمیونیتی

چنین می نویسند: اتوایمیونیتی در نتیجه نارسایی در تحمل آنتی ژن های خودی توسط دستگاه ایمنی (شامل لمفوسیت های B و T یا هر دو) ایجاد می گردد.

اتوایمیونیتی بالقوه در تمام افراد وجود دارد، زیرا که در جریان رشد، لمفوسیت ها ممکن است گیرنده هایی اختصاصی برای آنتی ژن های خودی را بر روی خود ظاهر نمایند. ولی فقط ۲ تا ۵ درصد افراد دچار بیماری های اتوایمیون می شوند.

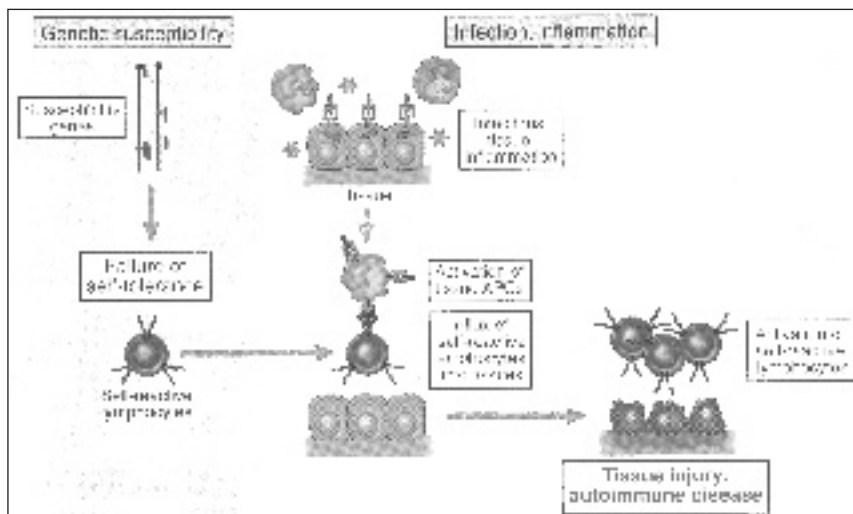
اگر چه ایتولوژی بسیاری از بیماری های اتوایمیون در انسان هنوز مبهم است، اشاره به موارد زیر خالی از فایده نیست. تحمل نسبت به آنتی ژن های خودی از راه های زیر ایجاد می شود:

۱- ممانعت از رشد لمفوسیت هایی که گیرنده برای آنتی ژن های خودی دارند.

۲- از بین بردن لمفوسیت های بالغی که self-reactive هستند.

از بین رفتن تحمل لمفوسیت ها نسبت به آنتی ژن های خودی و برقراری اتوایمیونیتی بستگی به عوامل زیر دارد:

۱- استعداد (های) ژنتیک (مولف: مشاهدات بالینی نیز نشان می دهد که واکنش های ایمونولوژیک / التهابی در افراد



شکل ۱

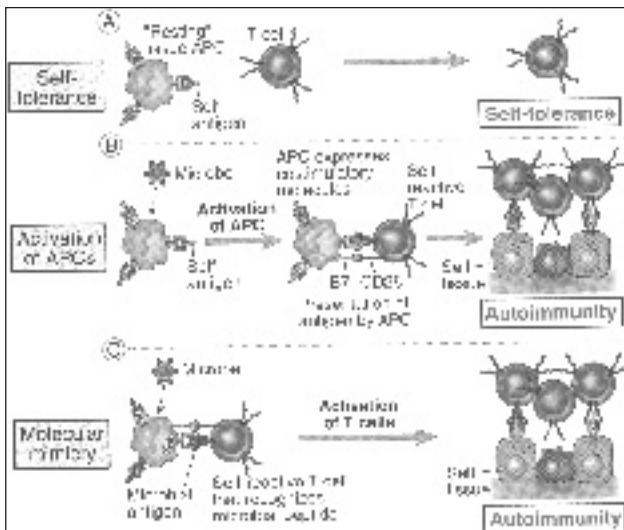
مکانسیم های پیشنهادی پدید آمدن اتوایمیونیتی:

مدل پیشنهادی بیماری اتوایمیون organ-specific با واسطه لمفوسیت های T، فردی که از نظر ژنتیک استعداد ابتلا به حالات اتوایمیون را دارد، عوامل محیطی مانند عفونت ها و سایر محرک های التهابی، با تاثیر روی لمفوسیت های T از نظر تحمل آنتی ژن های خودی و فعال کردن آنها، باعث به وجود آمدن لمفوسیت های T ای می گردند که می توانند بر علیه آنتی ژن های خودی واکنش نمایند و باعث تخریب نمی گردند.

را به کار می‌گیرد.

**بیماری‌هایی که به علت لمفوسیت‌های T ایجاد می‌گردند**  
لمفوسیت‌های T ای که باعث تخریب نسجی می‌شوند، ممکن است اتوراکتیو باشند یا ممکن است اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه‌ای باشند که در بافت‌ها و روی سلول‌ها حضور دارند یا به آنها متصل شده‌اند. تخریب نسجی با واسطه لمفوسیت‌های T ممکن است متعاقب واکنش‌های حفاظتی قوی بر علیه میکروب‌های سمج (Persistent)، به ویژه میکروب‌های داخل سلولی، که از دسترس فاگوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌ها دور هستند و ریشه کن نمی‌شوند، به وجود آید.

پ - Brian L. KOTZIN در مبحث اتوایمیونیتی در کتاب روماتولوژی کلی ۲۰۰۵ در صفحه ۲۷۲ رابطه‌ی زمینه‌های



شکل ۲

نقش عفونت‌ها در ایجاد اتوایمیونیتی:

A - در حالت طبیعی، در شرایطی که آنتی‌ژن‌های خودی توسط APC‌های (سلول‌های معرفی کننده آنتی‌ژن‌ها) بدون کوآستیمولاتور به لمفوسیت‌های T بالغ معرفی شوند، منجر به ایجاد تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی توسط لمفوسیت‌ها می‌گردد (self-tolerance)  
B - میکروب‌ها ممکن است از طریق فعال کردن سلول‌های معرفی کننده آنتی‌ژن‌ها، باعث بروز کوآستیمولاتورها شوند، در این شرایط سلول‌های معرفی کننده آنتی‌ژن، به گونه‌ای آنتی‌ژن‌های خودی را به لمفوسیت‌های T معرفی می‌کنند که آنها را بجای self-tolerant بودن، به لمفوسیت‌هایی تبدیل می‌کنند که self-reactive شوند.  
C - برخی از آنتی‌ژن‌های میکروبیال بعلت تشابه ملکولی با آنتی‌ژن‌های خودی (molecular mimicry) باعث می‌شوند که پاسخ ایمنی توسط لمفوسیت‌های T بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی شکل گیرد.

مختلف نسبت به تحریکات آنتی‌ژنیک ناشی از عفونت‌ها متفاوت است)

۲- عفونت‌ها

۳- سایر عوامل: تغییرات آناتومیکی در بافت‌ها، بعلت التهاب (شاید ثانویه به عفونت‌ها)، ضایعات ایسکمیک تروما و اختلالات هورمونی.

تغییرات آناتومیکی در بافت‌ها باعث می‌شوند، که آنتی‌ژن‌های خودی که به طور طبیعی در تماس با دستگاه ایمنی نیستند، در معرض این دستگاه قرار گیرند.

در اغلب مبتلایان به بیماری‌های اتوایمیون روندهای عفونی قبل از شروع حالات اتوایمیون یا همراه با آن وجود دارد. در مدل‌های حیوانی متعددی نشان داده شده است، ضایعات نسجی بعلت حالات اتوایمیون در مواقعی که حیوان عاری از عفونت باشد، کاهش می‌یابند.

عفونت‌ها از ۳ راه باعث پیدایش اتوایمیونیتی می‌شوند:

۱- عفونت‌ها در بافت‌های بخصوصی ممکن است به طور موضعی، باعث پاسخ دستگاه ایمنی سرشتی و فراخواندن لوکوسیت‌ها به داخل بافت‌ها شده که منجر به بروز کوآستیمولاتورها در سلول‌های معرفی کننده آنتی‌ژن‌ها در بافت‌ها گردد و باعث کم شدن یا از بین رفتن تحمل لمفوسیت‌های T نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی شود. بنابراین، عفونت منجر به فعال شدن لمفوسیت‌های T می‌گردد که اختصاصی برای عامل عفونت نیست این نوع پاسخ را فعال شدن لمفوسیت T ی تماشاچی (by stander) نامیده‌اند. (اهمیت بروز کوآستیمولاتورها از راه انحرافی را در چندین نوع از تجربیات نشان داده‌اند)

۲- میکروب‌های عفونی کننده ممکن است دارای آنتی‌ژن‌هایی باشند که به علت تشابه ملکولی با آنتی‌ژن‌های بدن باعث ایجاد واکنش نسبت به آنتی‌ژن خودی می‌گردند. (molecular mimicry)

۳- میکروب‌ها به گونه‌ای روی toll-like receptor های سلول‌های دنلریتیک اثر بگذارند که منجر به تولید سیتوکاین‌های فعال کننده لمفوسیت‌ها شوند یا با تاثیر روی لمفوسیت‌های B اتوراکتیو باعث تولید اتوآنتی‌بادی گردند. ایجاد اتوایمیونیتی از این راه در انسان هنوز بطور قطع روشن نشده است.

مکانیسم‌های موثر در بیماری‌های ایمنی‌نولوژیک همان مکانیسم‌های هومورال و ایمنی‌نیتی با واسطه سلولی است که دفاع بدن در مقابل میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های خارجی آنها

التهابی و روندهای عفونی را با اتوایمیونیتی به شرح زیر توصیف کرد:

۱- "برای اینکه آنتی ژنی، ایمونوژن شود ممکن است لازم باشد توسط سلول‌های معرفی کننده آنتی ژن که در یک زمینه التهابی فعال شده باشند، معرفی گردد، این حالت ممکن است یکی از مکانیسم‌هایی باشد که بین روندهای عفونی و پدیده‌های اتوایمیون ارتباط برقرار کند."

**مؤلف:** با توجه به تعریف التهاب (بر گرفته از کتاب ابو العباس و همکاران صفحات ۵۰۲ و ۴۳۸-۴۱۹) نقش روندهای عفونی و التهابی در ایجاد اتوایمیونیتی روشن تر می شود.

**التهاب،** واکنش مختلطی است که در بافت‌های دارای عروق در مقابل، روندهای عفونی، قرار گرفتن در معرض توکسین‌ها، یا آسیب‌های سلولی پدید می آید که مستلزم واژودیلاتاسیون، تجمع پروتئین‌های پلاسما و لوکوسیت‌ها در خارج عروق است ایجاد می‌گردد. التهاب حاد یک واکنش شایع در پاسخ ایمنی سرشتی است، پاسخ ایمنی تطابقی در موضع باعث تشدید التهاب می‌گردد. اگر چه التهاب روندی حمایت کنند. برای مهار عفونت و تسریع ترمیم نسجی است، می‌تواند باعث تخریب نسجی و بیماری نیز بشود، به ویژه در شرایطی که میکروب‌ها سمج (Persistent) باشند، در این شرایط آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی متصل می‌گردند و کمپلکس‌های ایمنی را تشکیل می‌دهند، این کمپلکس‌ها در بافت‌ها قرار می‌گیرند و باعث ایجاد التهاب مزمن می‌گردند.

پاسخ لمفوسیت‌های T در مقابل میکروب‌های سمج، باعث برقراری التهاب شدیدی می‌شوند و در برخی از موارد گرانولوما تشکیل می‌گردد که در نهایت فیبروز و تخریب نسجی پدید می‌آیند. نلر تا آنتی‌بادی‌ها و لمفوسیت‌های T ای که بر علیه میکروب‌ها واکنش نشان می‌دهند ممکن است، بر علیه بافت میزبان هم واکنش نشان دهند.

۲- "عفونت ممکن است منجر به تولید اینترلوکین ۱۲ توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک شود و باعث گردد سلول‌های کشنده سرشتی (natural killer cells) اینترفرون گاما آزاد نمایند، که ممکن است مکانیسمی باشد که عفونت منجر به بیماری اتوایمیون گردد."

ج - Bevra H. HAHN و همکاران در کتاب روما تولوژی کلی ۲۰۰۵ در صفحه ۱۱۸۳ در ارتباط با موضوع مورد بحث و برقراری بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک چنین نوشتند: "محتمل به نظر می‌رسد که عوامل عفونت‌زا و محصولات آنان از قبیل سوپراآنتی‌ژن‌ها و لیپوپلی ساکاریدها می‌توانند باعث فعال شدن مونوسیت‌های دستگاه ایمنی سرشتی، لمفوسیت‌های B و لمفوسیت‌های T شوند و احتمالاً از طریق تولید سیتوکاین‌های پروانفلاماتوار، شدت بیماری را بیشتر کنند یا حتی در شخصی که از نظر ژنتیک مستعد ابتلا به بیماری باشد باعث ایجاد بیماری گردند."

د - Jennifer ANOLIK و Inaki SANZ در نتیجه گیری مقاله‌ای تحت عنوان B cells in human and murine systemic lupus erythematosus در Curr Opin Rheumatol September 2004 به چاپ رسید، در مورد ارتباط بین روندهای عفونی و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک، نوشتند: "بر اساس مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد، اختلالات ذاتی (intrinsic) لمفوسیت‌های B و عوامل خارجی (extrinsic)، احتمالاً عفونت‌ها (تحریکات مکرر میکروبیال)، با واسطه سلول‌های ایمنی تطابقی و سرشتی (لمفوسیت‌های T و سلول‌های دندریتیک) لازم است که وجود داشته باشند تا علائم بالینی بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک ظاهر شود."

#### مؤلف:

عوامل زیر در فردی که از نظر ژنتیک استعداد ابتلاء به سندرم (های) روما تیسمی را دارد، باعث برقراری، تداوم و تشدید واکنش‌های التهابی و سایر علائم بیماری می‌گردند:

- ۱- عفونت‌ها
- ۲- فشارهای عاطفی روانی، کم خوابی و خستگی
- ۳- اختلالات هورمونی کمبود ویتامین‌ها و املاح
- ۴- وارد آمدن فشارهای فیزیکی نامناسب به مفاصل و بافت‌های اطراف آنها
- ۵- مصرف برخی داروها و مواد غذایی
- ۶- مصرف نابجای آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر تدابیر آنتی‌میکروبیال (که برای درمان عفونت‌های تحت بالینی مزمن فعال به کار گرفته می‌شوند)